

SINTESIS DE BENZOXAZINAS

(PARTE I)

AUGUSTO RIVERA *, AIDE PEREA, OLGA BECERRA,
JOSE RINCON, MANUEL ARTEAGA **

SUMARIO

Se sintetizaron tres nuevas benzoxazinas del tipo 3,3'-etilén-bis (3, 4-dihidro-6X-2H-1,3-benzoxazina) en donde Xes $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{OH}$, comprobándose sus estructuras por métodos espectroscópicos.

Compuestos similares de este tipo sintetizados anteriormente (1) se han mostrado como agentes bactericidas de amplio espectro.

ABSTRACT

Three new benzoxazines of the type 3,3'-ethylen-bis(3,4-dihydro-6X-2H-1,3-benzoxazine) were synthesized; X is $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$ and $-\text{OH}$. Their structures were confirmed by spectroscopic methods.

Some similar compounds synthesized before (1) have shown bactericidal activity.

INTRODUCCION

Las benzoxazinas son compuestos heterocíclicos que han despertado interés farmacológico ya que estudios realizados muestran que

* Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá - Colombia.

** Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá - Colombia.

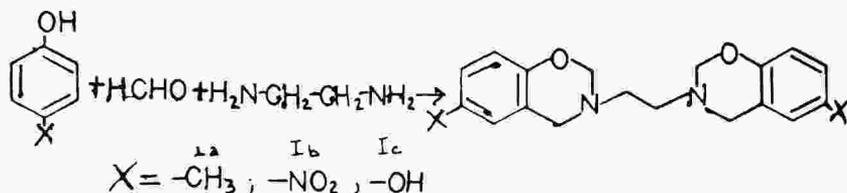
algunas presentan actividad bactericida de amplio espectro (1), (2), (3); actividad fungicida (4); propiedades antitumorales (5) y antineoplásicas (6) entre otras.

Entre las que tienen actividad antimicrobiana reconocida están la 3,3'-etilén-bis (3,4-dihidro-6-cloro-2H-1,3-benzoxazina) sintetizada por RINCON y colaboradores (1) y las 3,4-dihidro-3-ciclohexil-6-alkil-2H-1,3-benzoxazinas, preparadas por Takahaschi (7) quien además preparó (8) la 3,4-dihidro-3-ciclohexil-6-bromo-2H-1,3-benzoxazina; la 3,4-dihidro-3-bencil-6-metil-2H-1,3-benzoxazina y la 3,4-dihidro-3-bencil-6-bromo-2H-1,3-benzoxazina, las cuales mostraron actividad antituberculosa contra SAPROPHYLIC MICOBACTERIUM.

Estudios efectuados por Chylinska y Urbanski (9) muestran que algunos derivados de las 3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazinas presentan actividad citotóxica "in vivo" contra AMORBITAL ASCISTES SARCOMA, EHRLICH ASCISTES SARCOMA y EHRLICH ASCISTES CARCINOMA. Los resultados dependen del tipo de radicales o anillos aromáticos empleados en cada síntesis (1), por lo cual, en este trabajo se utilizan diferentes fenoles p-sustituídos, con miras a establecer la influencia del sustituyente en el fenol sobre la actividad biológica que está siendo objeto de estudio en este momento.

RESULTADOS Y DISCUSION

Siguiendo el método reportado por Burke y colaboradores (10), (11) al cual se le hicieron las modificaciones necesarias, se logró sintetizar tres nuevas bis-benzoxazinas (Ia, Ib, Ic). La reacción general comprende la condensación entre un fenol para-sustituído, formaldehído y una amina en relación estequiométrica 1:2:1. En este caso, los fenoles empleados fueron: cresol, nitrofenol e hidroquinona y la amina utilizada fue la etilendiamina.



En este tipo de reacciones se emplean usualmente como disolventes dioxano o metanol; para este trabajo elegimos el dioxano por ser más inerte. La temperatura a la cual se efectuaron las reacciones fue la de ebullición de la mezcla a la presión ambiente (560 m.m.Hg) y el tiem-

po de reacción se estableció en cada caso, siguiendo la misma mediante cromatografía en capa delgada. El primer compuesto sintetizado fue la 3,3'-etilén-bis-(3,4-dihidro-6-metil-2H-1,3-benzoxazina) (la), a partir de cresol, formaldehído y etiléndiamina en proporción 1:2:1. La estructura de este compuesto fue comprobada por métodos espectroscópicos.

En efecto, en el espectro I.R se observan bandas en 1620 y 1590 cm^{-1} características de compuestos aromáticos; bandas debidas a la tensión C-N en 1360, 1160 y 1030 cm^{-1} y bandas en 1210 y 1230 cm^{-1} debidas a la tensión -C-O-C. El espectro RMN ^1H está de acuerdo con el esperado para la estructura de la y corrobora los datos del espectro IR. En dicho espectro, los protones sobre anillo aromático son asignados a una señal múltiple centrada en 6.7 p.p.m. que integra para 6 hidrógenos. La forma y el desplazamiento químico de esta señal están de acuerdo con los datos reportados en la literatura (12). Los protones del grupo metileno unidos al nitrógeno y al anillo aromático aparecen como una señal singlete en 3.95 p.p.m. que integra para cuatro protones. La multiplicidad de la señal y su desplazamiento químico están dentro de los valores encontrados en la literatura (13), (14), para compuestos de este tipo.

Los protones del grupo metileno que está unido al nitrógeno y al oxígeno aparecen en 4.8 p.p.m. estando este desplazamiento de acuerdo con lo encontrado en la literatura (13), (14).

La señal del grupo metileno unido al nitrógeno y al radical alquilo aparece como un singlete en 2.9 p.p.m.

Todas las señales del espectro RMN ^1H se comprobaron plenamente con el de ^{13}C acoplado en él; se observan solamente las señales esperadas para el compuesto en cuestión con unos desplazamientos químicos que corresponden con los teóricamente calculados. Además, la multiplicidad de las señales observadas en el espectro de "off resonance" está en perfecta concordancia con lo esperado y con lo establecido anteriormente.

En el espectro de masas, el ión molecular coincide con el peso teórico del compuesto y las principales fragmentaciones fueron las esperadas para este tipo de sustancia.

El segundo compuesto sintetizado fue el 3,3'-etilén-bis(3,4-dihidro-6-nitro-2H-1,3-benzoxazina) (lb) y la estructura propuesta para este compuesto concuerda con los datos espectroscópicos.

Así, en el espectro I.R., además de las bandas comunes con la

benzoxazina la, aparece una señal muy intensa en 1480 cm^{-1} debida a la tensión del grupo nitro.

La otra diferencia apreciable se nota en el espectro RMN ^1H en el cual, las señales de los hidrógenos de los grupos metileno ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{O}-$ y $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{N}-$) se encuentran ligeramente desplazados hacia campo más bajo del que usualmente aparecen debido probablemente al efecto de desprotección del grupo nitro.

En el espectro de masas, el ión molecular concuerda con el peso molecular del compuesto esperado y las principales rupturas son las que teóricamente pueden ocurrir en una estructura como ésta.

El tercer compuesto sintetizado corresponde a 3,3'-etilén-bis (3,4-dihidro-6-hidroxi-2H-1,3-benzoxazina) (Ic) y también, la estructura propuesta concuerda con los datos espectroscópicos.

En este caso, el espectro I.R. además de las bandas comunes a esta clase de sustancias, presenta un pico de gran intensidad en la región de $3500-2900\text{ cm}^{-1}$, debido a la tensión del hidroxilo fenólico, la cual además solapa las bandas debidas a la tensión C-H de los grupos metileno y los aromáticos. Las demás bandas, aparecen en la región esperada.

En el espectro R.M.N. ^1H se observa la señal de hidrógeno del $-\text{OH}$ fenólico como un doblete, debido probablemente a interacciones con el solvente empleado para hacer el espectro. En cuanto a las otras señales, aparecen comparativamente a campos un poco más altos, probablemente a causa del efecto que tiene el grupo hidroxilo sobre el anillo y sus sustituyentes.

El espectro de masas muestra el ión molecular a m/e 328 que coincide con el peso molecular del compuesto. De igual manera, las principales fragmentaciones son las esperadas para esta clase de sustancias.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros IR fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 467; para los de RMN ^1H se usaron un aparato Perkin-Elmer, modelo R-128 y un Bruker modelo Spectrospin de 80 MHz; para los espectros RMN ^{13}C , se empleó un espectrofotómetro Bruker, modelo Spectrospin de 20.1 MHz; los espectros de masas se hicieron en un espectrómetro de masas marca Finnegan modelo 7000 y los puntos de fusión en un fusiómetro BUCH SMP-20 y están sin corregir.

Síntesis de 3,3'-Etilen-Bis-(3,4-Dihidro-6-Metil-2H-1,3-Benzoxazina) (Ia).

A dioxano (50 ml) previamente enfriado se agregó una solución de formaldehído al 37% (3.42 ml) y la mezcla resultante se colocó en baño de hielo. Luego se adicionó lentamente y con agitación etilendiamina (0.6 g). Se dejó reposar en el baño de hielo durante 15 minutos y acto seguido se agregó p-cresol (2,56 g) disuelto en dioxano (20 ml) y se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 5 hs. al término de las cuales se suspendió el calentamiento y se dejó enfriar. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el compuesto obtenido se lavó sucesivamente con agua, hidróxido de sodio al 10% y luego se extrajo con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillento (2,53 g) el cual se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con una mezcla de benceno-acetato de etilo (1:1). Así se obtuvo un compuesto cristalino blanco (2,2 g) que se recrystalizó en acetato de etilo. El compuesto funde a 130-131°C y se obtuvo con un 68% de rendimiento.

Espectro IR (KBr); ν máx: 2940-2840 ($-\text{CH}_2-$); 1500 ($-\text{C}=\text{C}$ aromático); 1360-1320 ($-\text{C}-\text{N}$); 1230-1210 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$); 1000-800 ($-\text{CH}$ aromático) cm^{-1} .

Espectro RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.20 (6H, s, Ar- CH_3); 2.95 (4H, s, $-\text{N}-\text{CH}_2-$ R); 3.95 (4H, s, Ar- CH_2-N); 4.80 (4H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}$); 6.80 (6H, m, aromáticos).

Espectro RMN ^{13}C "off Resonance" (CDCl_3) (asignación, multiplicidad): 20.35 (CH_3 -Ar, q); 49.67 (C_6 , s); 50.65 (C_7 , d); 82.84 (C_5 , d); 116.57 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{R}$, t); 120.10 (C_{10} , s); 128.32 (C_4 , t); 128.78 (C_2 , t); 130.25 (C_8 , d); 152.60 (C_9 , s).

Espectro de masas, 70 eV, iones m/e (%): M^+ 324 (0.70); 42 (34); 91 (48); 121 (100); 162 (24).

Síntesis de 3,3'-Etilen-Bis-(3,4-Dihidro-6-Nitro-2H-1,3-Benzoxazina) (Ib).

A una solución de formaldehído al 37% (3.4 ml) en dioxano (50 ml) previamente enfriada en baño de hielo, se adicionó lentamente y con agitación constante etilendiamina (0,6 g) se dejó reposar en frío durante 15 minutos y se agregó p-nitrofanol (2,78 g) disuelto en dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se reflujo durante 8 hs. al

término de las cuales se dejó enfriar y el solvente se removió por destilación a presión reducida sin llevar a sequedad. El residuo se vertió sobre agua, se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua, luego con éter y se recristalizó en dioxano. De esta manera se obtuvo un compuesto sólido cristalino (1.5 g) de color amarillo que tiene p.f. = 190–191°C. El rendimiento de la reacción fue del 39%.

Espectro I.R. (KBr) ν máx: 2986–2840 ($-\text{CH}_2-$); 1640–1580 (aromáticos); 1560–1430 ($-\text{C}-\text{NO}_2$); 1340 (tensión C–N); 1240 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$) cm^{-1} .

Espectro RMN ^1H (CD_3) $_2$ S=O δ : 2.90 (4H,s, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{R}$); 4.10 (4H,s, Ar- CH_2-N); 5.10 (4H,s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}$); 7.0–6.8 (2H, ABX, H-C $_8$); 8.25–7.8 (4H, ABX, H-C $_5$ y H-C $_7$).

Espectro de masas, 30 eV, iones m/e (%): M $^+$ 386 (0.26), 42 (92), 56 (23), 193 (100).

Síntesis de 3,3'-Etilén-Bis-(3,4-Dihidro-6-Hidroxi-2H-1,3-Benzoxazina) (Ic).

A dioxano (50 ml) previamente enfriado, se agregó formaldehído al 37% (3,4 ml) y luego, lentamente y agitando se adicionó etilendiamina (0.6 g). La mezcla se dejó reposar durante 15 minutos en un baño de hielo y luego se añadió hidroquinona (2,2 g) en dioxano (20 ml) y se sometió a reflujo durante 4 hs. una vez transcurrido este tiempo, se dejó enfriar, se removió parte del solvente por destilación a presión reducida y el aceite rojizo así obtenido se lavó repetidamente con agua y con solventes orgánicos hasta que se obtuvo un sólido amorfo de color rosado (1.8 g) que funde con descomposición a 160°C.

Espectro IR (KBr) ν máx: 3500 ($-\text{OH}$); 2980–2840 ($-\text{CH}_2-$); 1370 (tensión $-\text{C}-\text{N}-$); 1200–1240 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$) cm^{-1} .

Espectro RMN ^1H (C_6D_6) $_2$ S=O δ : 2.7 (4H,s, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{R}$); 3.75 (4H,s, Ar- CH_2-N); 4.60 (4H,s $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}$); 6.30 2H,d, $-\text{OH}$); 6.40 (4H,s, aromáticos).

Espectro de masas, 70 eV, iones m/e (%): M $^+$ 328 (2.7); 40 (62); 42 (86); 57 (43); 85 (70); 110 (100); 123 (24); 164 (64).

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue realizado con aportes del Departamento de Química de la Universidad Nacional de Colombia. Los autores agrade-

cen también a la Universidad Católica de Lima (Perú) por los espectros de RMN ^1H y ^{13}C y al Laboratorio de Coltabaco por los espectros de masas.

BIBLIOGRAFIA

1. RINCON, J., ROBAYO, E., MALDONADO, M., ARTEAGA, M., Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, **3**, 63 (1980).
2. SINGER, D., HELLMUTH, L., Pharmazie, **21**, 477 (1975). Chem. Abst. **65**, 190280 (1966).
3. ZAKLADY, G., Nath, Appl. **6**, 415 (1966). Chem. Abst. **67**, 3094 c (1967).
4. HELMUT, H., Swiss Appl., **1** 544 (1969). Chem. Abst. **22**, 55468 a (1970).
5. YUNSUNG, G., Bull. Chem. Soc. Jap., **50**, 213 (1974). Chem. Abst. **82**, 13916 p (1975).
6. CHYLISNSKA, J., URBANSKI, T., J. Med. Chem., **6**, 484 (1963). Chem. Abst. **60**, 5484 c (1964).
7. TAKAHASHI, A., J. Chem. Soc. Jap. Ind. Chem., **58**, 943 (1955), Chem. Abst. **50**, 13031 b (1956).
8. TAKAHASHI, A., Bull. Acad. Polon. Sci., **3**, 397 (1955) Chem. Abst. **50**, 9611 c (1956).
9. CHYLINSKA, J., URBANSKI, T., J. Med. Chem. **6**, 484 (1963).
10. BURKE, W., SMITH, R., WEATHERBEE, C., J. Am. Chem. Soc., **74**, 602 (1953).
11. BURKE, W., STEPHENS, W., J. Am. Chem. Soc., **74**, 1518 (1952).
12. JOSEPH-NATHAN, P., DIAZ, E., Introducción a la resonancia magnética. Limusa-Wiley, México, (1970).
13. SIMON, W., CLERC, T., Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por métodos espectroscópicos. Alhambra, Madrid, (1975).
14. PARAKN, V.M., Absortion Spectroscopy of Organic Molecules. Adison-Wesley, Publishing Company, New York, (1974).